

8. Borzio M, Salerno F, Piantoni L et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33:41-8.
9. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA et al. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752-7.
10. Spanish Group for the Study of Bacterial Infections in Cirrhosis. Norfloxacin versus ofloxacin in the prophylaxis of infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage [abstract]. *J Hepatol* 1998;28(suppl 1):80.
11. Zacharof A, Petrogiannopoulos C, Flevaris C et al. Ciprofloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage [abstract]. *Gut* 1997;41(suppl 3):A189.
12. Bernard B, Grange JD, Khac EN et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.
13. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R et al. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:193-200.
14. Rolando N, Gimson A, Philpott-Howard J et al. Infectious sequelae after endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices: role of antibiotic prophylaxis. *J Hepatol* 1993;18:290-4.
15. Sabat M, Kolle L, Soriano G et al. Parenteral antibiotic prophylaxis of bacterial infections does not improve cost-efficacy of oral norfloxacin in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2457-62.
16. Gulberg V, Deibert P, Ochs A et al. Prevention of infectious complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with a single dose of ceftriaxone. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1126-30.
17. Selby WS, Norton ID, Pokorny CS et al. Bacteremia and bacterascites after endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices and prevention by intravenous cefotaxime: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994;40:680-4.
18. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2193-7.
19. Bergan T, Delin C, Johansen S et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin and effect of repeated dosage on salivary and fecal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:298-302.
20. Nord CE, Heimdahl A, Kager L. Antimicrobial induced alterations of the human oropharyngeal and intestinal microflora. *Scand J Infect Dis Suppl* 1986;49:64-72. Review.
21. Edlund C, Nord CE. Suppression of the oropharyngeal and gastrointestinal microflora by ciprofloxacin: microbiological and clinical consequences. *Scand J Infect Dis Suppl* 1989;60:98-103. Review.
22. Nord CE. Effect of quinolones on the human intestinal microflora. *Drugs* 1995;49(suppl 2):81-5. Review.
23. Edlund C, Nord CE. Effect of quinolones on intestinal ecology. *Drugs* 1999; 58 (suppl 2):65-70. Review.
24. Bernard B, Cadranet JF, Valla D et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828-34.

## Levercirrose og bakterielle infektioner

Professor Hendrik Vilstrup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V

Levercirrose udløser en række komplikationer, blandt andet blødning fra øsofagusvaricer, ascites, hepatisk encefalopati, underernæring og de bakterielle infektioner, som denne artikel handler om. Komplikationerne er indbyrdes afhængige, hvad angår opståen og farlighed, således at man må tage hensyn til de andre, når man behandler en af dem.

Patienter med cirrose har en erhvervet immundefekt på grund af nedsat leverfunktion, underernæring, stresskatabolisme og sandsynligvis også på grund af livsstilsfaktorer. Der er meddelelser om defekter i hvert af *host defence*-systemerne (fra mucosabarriere, akutfaserespons, antigenaktivering af immunkompetente celler, antistofdannelse osv.). Det fører til øget hyppighed af bakteriel infektion under indlæggelse samt fordoblet indlæggelsestid og korttidsmortalitet. Cirrosepatienterne har også efterhånden mere og mere fremskreden leversygdom på grund af effektiv, men ofte invasiv behandling af komplikationerne, og profylaktisk antibiotikabehandling er mere udbredt [1]. Den ustabile balance (Figur 1) fører i øjeblikket sandsynligvis til bedre overlevelse, men infektionsproblemet kan hurtigt få det til at gå den gale vej.

### Cirrose og mortalitet af infektion

Dødeligheden af cirrose er i det første år efter diagnose på omkring en tredjedel. Yderligere en tredjedel dør i de næste

ti år. Bakteriel infektion er blandt de førende dødsårsager i begge faser: den relative risiko for at dø af infektion er mere end 40 i det første år og stadig over ti i de følgende år, uafhængigt af om ætiologien er alkohol eller ej [2]. Infektionerne rammer alle organer med stærkt øget hyppighed og dødelighed i forhold til hos baggrundsbefolkningen.

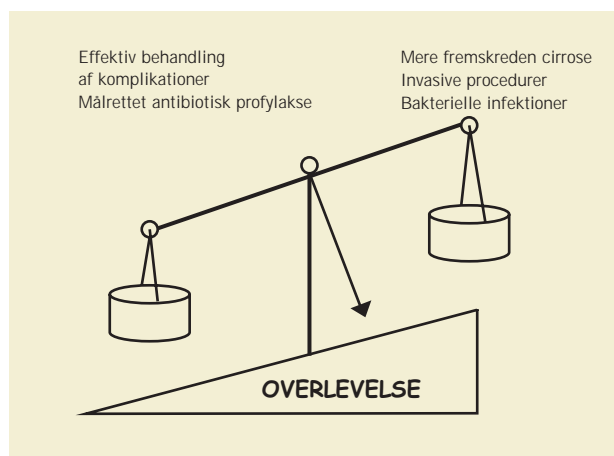
Infektion er altså en meget hyppigt forekommende og meget farlig tilstand hos cirrosepatienter. Det er derfor vigtigt, at der opretholdes et højt opmærksomhedsniveau, og at behandling sættes hurtigt ind.

### Infektioner af særlig betydning for leverpatienter

Bakteriæmi er sandsynligvis den farligste tilstand, spontan bakteriel peritonitis er særegen for leverpatienter med ascites, infektion i forbindelse med øvre gastrointestinal blødning er et særligt problem for cirrosepatienter med øsofagusvaricer, og muligvis er der en sammenhæng mellem infektion med *Helicobacter pylori* og udvikling af hepatisk encefalopati. Her fokuseres på disse infektioner, og til slut gennemgås antibiotisk profylakse.

### Bakteriæmi og cirrose

Den høje relative risiko på ca. 11 for bakteriæmi [3] afspejler immuninkompetencen. Flere end halvdelen af bakteriæmi-patienterne dør inden for 30 dage, hyppigst af variceblødning og respirationssvigt. Isolaterne er næsten ligeligt delt imellem grampositive og gramnegative bakterier. Mindst halvdelen er nosokomielt erhvervede, flest blandt de grampositive. Mortaliteten er ikke relateret til bakteriekulturen.



Figur 1. Sammenhængen imellem infektionsrelaterede faktorer, som fremmer og modvirker cirrosepatienters overlevelse.

Bakteriæmi hos cirrosepatienter er en hyppig og altid livstruende komplikation. Der bør umiddelbart påbegyndes behandling med bredspektrede antibiotika. Den høje frekvens af nosokomielle infektioner understreger behovet for hygiejniske forholdsregler, når patienterne er indlagt eller gennemgår procedurer på sygehuset.

### Spontan bakteriel peritonitis

Over tid får halvdelen af cirrosepatienterne spontan bakteriel peritonitis (SBP), som er en karakteristisk infektion specielt hos dem med lavt proteinindhold og dermed lavt opsoninindhold i ascitesvæsken, de svært dekompenserede og dem med øvre gastrointestinal blødning. Symptomerne er subfebrilia og let abdominalt ubehag eller smerte, men sjældent *defence* og akut påvirket almentilstand. Kun en mindre del af ascitesdyrkningerne er positive, 70% med gramnegative stave, 25% grampositive kokker og 5% anaerobe. Typisk er det en *one bug disease*. Hvis der er vækst af flere forskellige bakteriestammer, tyder det på intestinal perforation. Bakterierne spredes til asciten via blod og intestinal translokation, som skyldes bakteriel overvækst og enterocytdysfunktion. Efter litteraturen dør cirka halvdelen af de inficerede under indlæggelsen, 70% får recidiv, og 80% er døde inden for et år.

Efter international konsensus defineres infektionen ved tilstedeværelse af flere end 250 neutrofile granulocytter pr. kubikmillimeter ascites, og standardbehandlingen er cefotaxim givet intravenøst 2 g×2 dagl. i fem døgn [4]. Det er endnu ikke afklaret, om perorale regimener med quinoloner er lige så effektive. Det antages også at være rationelt at reducere eller fjerne asciten. Ved recidiv første gang behandles profylaktisk med f.eks. ciprofloxacin per os 750 mg een gang om ugen.

Tidlig diagnose reducerer muligvis dødeligheden af infektionen. Ved rutinemæssig prøvepunktur (»screening«) af alle ascitespatienter havde 27% SBP. De blev behandlet som anført og havde samme mortalitet som de patienter, der ikke havde eller fik SBP. Senere fik yderligere 20% symptomgivende SBP

diagnosticeret ved en sekundær ascitespunktur. De blev behandlet som angivet og havde en relativ mortalitet på 2,2 i forhold til dem, som ikke fik infektionen [5]. Dette betyder, at alle cirrosepatienter med ascites bør have udført en diagnostisk ascitespunktur umiddelbart ved indlæggelsen.

Ascites kan være ledsaget af eller vise sig som højresidig hydrothorax. 20% af disse tilfælde får spontant bakteriel empyem. Derfor bør også alle cirrosepatienter med pleural effusion have foretaget en diagnostisk torakocentese.

### Cirrose, infektion og øvre gastrointestinal blødning

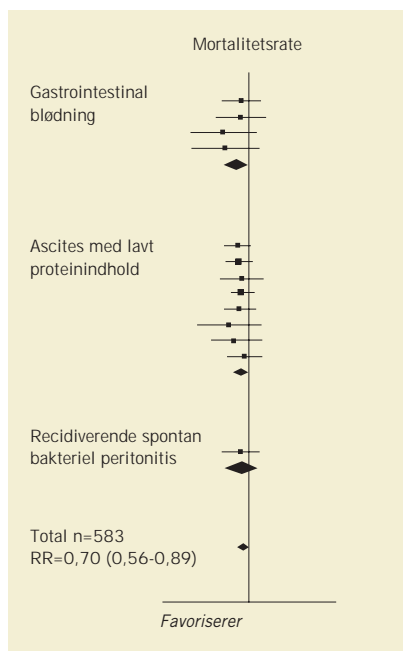
Op til to tredjedele af cirrosepatienterne med øvre gastrointestinal blødning er inficerede på grund af blødningen eller den invasive behandling. De fleste infektioner påvises allerede inden 24 timer efter indlæggelsen, og tidlig infektion er en kraftig risikofaktor for reblødning [6]. Tidlig bakteriel infektion havde i de første opgørelser ingen betydning for mortalitet, hvorimod fremskreden leversygdom (kvantificeret ved Child-Pugh score) var en udtalt risikofaktor for mortalitet, men ikke for reblødning. Således kunne risikoen for død af infektion ved blødning afhænge af en fælles patogenetisk faktor, nemlig nedsat leverfunktion. Den tidlige tilstedeværelse af infektion og den ledsagende risiko for reblødning tyder ydermere på, at infektion måske er årsag til og ikke bare et resultat af blødning.

For at belyse effekten af tidlig behandling af infektion på reblødning og død er der gennemført adskillige prospektive studier af blødende cirrosepatienter randomiseret til at modtage antibiotika eller placebo. I dette nummer af Ugeskriftet er disse studier, metaanalysen af dem og en Cochrane-analyse blevet gennemgået [7]. Konklusionen er, at det er begrundet umiddelbart at behandle cirrosepatienter, der er indlagt på grund af øvre gastrointestinal blødning, med antibiotika. Der har været afprøvet forskellige regimener, i det største studie ciprofloxacin 1 g pr. dag i syv døgn, første dosis givet intravenøst, men derefter per os når det var muligt.

Det er ikke afklaret, om infektion spiller en patogenetisk rolle for opståen af variceblødning. Mekanismen kunne være, at frisætningen af endotoksiner fremmer stellatcellekontraktionen i sinusoiderne og øger portaltrykket. Endotoksinerne kompromitterer via nitrogenoxid og prostacykliner trombocyttaggregationen og dermed hæmostasen. Samtidig forhøjet portaltryk og forringet hæmostase kan føre til variceblødning.

### Helicobacter pylori og hepatisk encefalopati

Infektion er en af de hyppigst forekommende præciperende faktorer for hepatisk encefalopati, og sanering af infektionerne er en forudsætning for behandling af encefalopati. *Helicobacter pylori* har været genstand for særlig opmærksomhed, idet bakterien ved at være ureasepositiv producerer ammoniak, som sandsynligvis er part i patogenesen for hepatisk encefalopati. Hyppigheden af *Helicobacter pylori*-infektion hos encefalopatipatienter er op til 40-65%, og omvendt er hyppig-



**Figur 2.** Simplificeret fremstilling af resultaterne af en meta-analyse af prospektive forsøg vedrørende effekten af antibiotisk profylakse på relativ dødelighed blandt cirrosepatienter [10].

heden af hepatisk encefalopati blandt *Helicobacter pylori*-positive cirrosepatienter omkring 40%. Der er derfor på et betydeligt antal patienter udført en serie prospektive studier af infektion med bakterien og incidens af hepatisk encefalopati [8]. Konklusionen var, at *Helicobacter pylori* ikke er relateret til svær eller minimal hepatisk encefalopati. Eradikation af bakterien er således ikke indiceret som profylakse imod eller behandling af hepatisk encefalopati.

### Antibiotikaproylakse

Cirrosepatienter er fristende mål for antibiotisk profylakse, fordi de hyppigt er eller bliver inficerede, og fordi infektions-episoderne er så farlige. Profylaksen indebærer imidlertid en betydelig risiko for kolonisering og infektion af patienterne med resistente bakterielle stammer. Op til 16% af de indlagte cirrosepatienter er beskrevet at være bærere af resistente stammer, inklusive multiresistent *Staphylococcus aureus*, og de fleste har tidligere fået antibiotikaproylakse [9]. Stafylokokkerne bliver også invasive mere end ti gange hyppigere (33% af tilfældene) hos cirrosepatienter end hos andre koloniserede patienter, hvilket er forbundet med et ti dage længere hospitalophold og en indlæggelsesmortalitet på 30%. Se eksempel i dette nummer af Ugeskriftet [11].

Antibiotikaproylakse indebærer således en høj risiko for patienterne og fører sandsynligvis også til en patientpopulation med multiresistente bakterier, som indebærer risiko for andre indlagte.

Der er dog som omtalt særlige situationer, hvor antibiotisk profylakse til cirrosepatienter reducerer mortaliteten, nemlig ved recidiverende SBP, ved meget lavt proteinindhold i ascites og ved øvre gastrointestinal blødning. Der er gennemført et antal randomiserede studier, og der foreligger en nyere meta-

analyse [10] (Figur 2). Hvert enkelt studie favoriserer profylaktisk behandling, og den samlede analyse resulterer i en klart reduceret relativ dødsrisiko på 0,7 med ret snævre konfidensrammer.

### Konklusion

Infektion er en hyppigt forekommende tilstand hos cirrosepatienter, mest det første år efter diagnosen, men også senere i forløbet, og infektion er blandt de hyppigste dødsårsager. Det systemiske respons og symptomer på infektion er ofte afsvækkede, og man skal være opmærksom på infektion hos enhver cirrosepatient ved uventet forringelse af den kliniske tilstand. Der skal behandles uden forsinkelse og ofte på klinisk mistanke. Antibiotikaterapien er baseret på store doser bredspektrede antibiotika (ikke aminoglykosider på grund af de alvorlige renale bivirkninger hos cirrosepatienter). Antibiotisk profylakse indebærer en høj risiko for farlig kolonisering med resistente stammer, men reducerer på den anden side mortaliteten hos patienter med øvre gastrointestinal blødning og recidiverende SBP samt hos cirrosepatienter med meget lavt ascitesproteinindhold.

Korrespondance: *Hendrik Vilstrup*, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.  
E-mail: vilstrup@as.aaa.dk

Antaget: 28. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Fernandez J, Navasa M, Gomez J et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
2. Sørensen HT, Thulstrup AM, Møllekjær L et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003;56:88-93.
3. Thulstrup AM, Sørensen HT, Schönheyder HC et al. Populations-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2000;31:1357-61.
4. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M et al and the International Ascites Club. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
5. Jepsen P, Vilstrup H, Møller JK et al. Prognosis of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2133-6.
6. Bernard B, Cadranel J-F, Valla D et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828-34.
7. Grønbaek H, Dahlerup JF, Ott P et al. Antibiotikaproylakse ved variceblødning hos patienter med levercirrose? *Ja!* *Ugeskr Læger* 2005;167:742-4.
8. Huber M, Rossle M, Siegerstetter V et al. *Helicobacter pylori* infection does not correlate with plasma ammonia concentration and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:541-4.
9. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect* 2001;127:443-50.
10. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R et al. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:193-200.
11. Kristensen B, Bekhøj L. Et udbrud af methicillinresistente *Staphylococcus aureus* hos patienter med levercirrose. *Ugeskr Læger* 2005;167:771-2.